

L'ADÉNOME BRONCHIQUE

Morphologie, nosologie et malignité

THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE ZURICH
POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

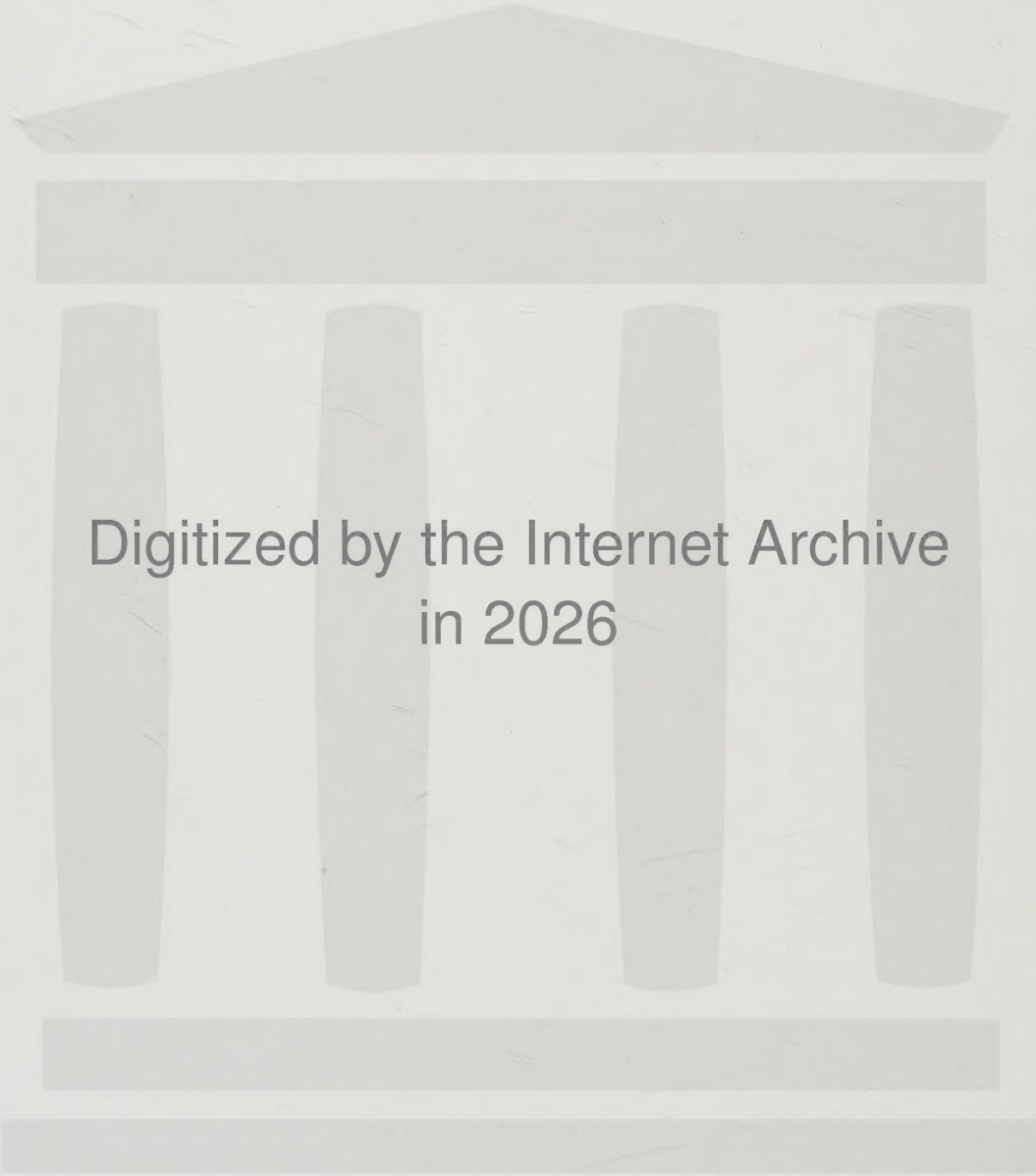
par

JACQUES STALÉ
de Lausanne (VD) et Coffrane (NE)

1978

Travail effectué sous la direction du Prof. Chr. Hedinger
Zurich 1976

Hallwag SA, Berne



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0090

L'ADÉNOME BRONCHIQUE

Morphologie, nosologie et malignité

THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE ZURICH
POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

par

JACQUES STALÉ
de Lausanne (VD) et Coffrane (NE)

Travail effectué sous la direction du Prof. Chr. Hedinger
Zurich 1976

Hallwag SA, Berne



Au professeur Christophe Hedinger qui a bien voulu présider à l'élaboration de ce travail, qui m'a guidé, conseillé et encouragé avec une disponibilité et une bienveillance constantes, j'adresse ma profonde reconnaissance.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de mon attachement et de mon admiration.

Mes remerciements très chaleureux vont à tous les médecins qui ont bien voulu m'aider en me fournissant des renseignements sur leurs patients.

CURRICULUM VITAE

Né le 5 mai 1943 à Lausanne, j'ai fait mes études primaires et secondaires dans cette ville. Après l'obtention du diplôme de maturité fédérale type B, en automne 1962, j'ai suivi les cours à la Faculté de médecine de Lausanne. En juin 1970 j'ai passé avec succès mes examens finaux de médecine.

Du 1er octobre 1970 à fin juin 1972, j'ai travaillé comme assistant dans le Service d'anatomie pathologique de Zurich, sous la direction du Prof. Chr. Hedinger. De juillet 1972 à fin décembre 1973, j'ai continué mes stages, dans le Service de neurochirurgie de l'hôpital cantonal de Zurich, auprès du Prof. H. Krayenbühl, puis du Prof. G. Yasargil. Du 1er janvier 1974 à décembre 1975, j'ai commencé ma spécialisation en pédiatrie à la Clinique infantile de Lausanne (CHUV), sous la direction des Prof. E. Gautier et L.-S. Prod'homme. Depuis le début de 1976, je travaille au Kinderspital de Zurich auprès du Prof. A. Prader.

J. Stalé

Résumé

Cette étude porte sur 47 cas d'adénomes bronchiques, réunis sur une période de dix ans, parmi le matériel des Instituts d'anatomie pathologique de Zurich. Les adénomes bronchiques y représentent le 0,87 % de toutes les tumeurs primaires du poumon.

L'âge moyen d'apparition est de 48 ans. La répartition selon le sexe étant de 25 femmes et 22 hommes.

J'ai divisé les adénomes bronchiques, selon des critères histologiques, en trois grands groupes: 1. les carcinoïdes; 2. les cylindromes; 3. les tumeurs muco-épidermoïdes. Cette classification se justifie, car il s'agit de tumeurs d'origine et de morphologie diverses, présentant une croissance et une malignité différentes. Dans notre matériel, il y avait 43 carcinoïdes, 3 cylindromes et une seule tumeur muco-épidermoïde.

Sur ces 47 patients atteints d'adénomes bronchiques 13 sont décédés: 2 dans les suites postopératoires, 2 indépendamment de leur tumeur bronchique, 6 des suites de récidives (4 carcinoïdes et 2 cylindromes); enfin 3 ne furent jamais opérés, et la découverte d'un adénome bronchique fut une pure trouvaille d'autopsie. Notre matériel, provenant de centres divers, il a été très difficile d'obtenir les renseignements cliniques indispensables à une étude sur la malignité. Sur les 47 cas étudiés, j'ai pu rassembler des renseignements précis, dans 25 cas de carcinoïdes et pour les 3 cylindromes.

Comme signes locaux de malignité au moment de l'intervention chirurgicale, il faut se souvenir que le diamètre de la tumeur (supérieur à 2,5 cm) et la présence de métastases sont les indices les plus fiables.

3 carcinoïdes sur 25 et 1 cylindre sur 3 présentèrent des métastases. 4 patients sur 25, atteints de carcinoïde bronchique sont décédés, de 4 à 9 ans après l'opération, des suites de récidive. 2 des 3 patients atteints de cylindre ont présenté une ou plusieurs récidives, conduisant à une issue fatale, dans l'année suivant la première intervention chirurgicale. Il faut donc se souvenir que l'adénome bronchique est une tumeur à potentiel malin, pouvant présenter une invasion locale et des métastases à distance. Aucun de nos 43 cas de carcinoïde bronchique n'a présenté d'activité endocrinienne paranéoplasique. Je me borne donc, dans ce domaine, à discuter les données de la littérature.

Summary

Forty-seven cases of bronchial adenomas were diagnosed at the Institute of Pathology, University of Zurich, between 1961 and 1971, representing 0,87 % of all registered primary lung tumors.

L'adénome bronchique. Morphologie, nosologie et malignité

Bronchial Adenoma. Morphology, Nosology and Malignancy

The patients' mean age at diagnosis was 48 years; women were affected slightly more often than men (25 to 22).

On the basis of origin, morphology, growth pattern and degree of malignancy microscopic examination permitted classification of these neoplasms into a) carcinoids (43 cases), b) cylindromas (3 cases) and c) mucoepidermoid tumors (1 case). Thirteen patients died: two in the post-operative period, another two of unrelated causes, 6 of tumor recurrence (4 carcinoids, 2 cylindromas), while in three further patients who had never succumbed to operation a bronchial adenoma was discovered incidentally at autopsy.

Precise information on clinical evolution was obtained in 25 cases of carcinoid tumor and in 3 of cylindroma.

The main criteria for malignancy were tumor size (2.5 cm or over) and the presence of metastases.

Of 25 patients with carcinoid tumor, three had metastases and four died of tumor recurrence within 4-9 years after operation. In the cylindroma group, one presented metastases; in two cases the neoplasms recurred at least once leading to the patients' demise within a year of the first surgical intervention.

Bronchial adenomas should thus be considered as potentially malignant neoplasms with tendencies to local invasion and dissemination.

Non of our 43 cases showed signs of endocrine activity.

Zusammenfassung

In den Jahren 1961 bis 1971 wurden an den Pathologischen Instituten der Universität Zürich 47 Bronchusadenome diagnostiziert. Diese machen 0,87 Prozent aller primären Lungentumoren aus. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 48 Jahre. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer (25 Frauen, 22 Männer). Die Bronchusadenome wurden histologisch nachkontrolliert und in drei Gruppen eingeteilt: 1. Karzinoide, 2. Zylindrome, 3. Mukoepidermoidtumoren. Eine solche Unterteilung ist gerechtfertigt, da es sich um Tumoren handelt, deren Ursprung, Morphologie, Wachstum und Malignitätsgrad unterschiedlich sind. Bei unseren 47 Fällen handelt es sich um 43 Karzinoide, 3 Zylindrome und 1 Mukoepidermoidtumor. 13 der 47 Patienten sind gestorben, nämlich 2 während des postoperativen Verlaufs, 6 infolge von Rezidiven (4 Karzinoide, 2 Zylindrome), 2 unabhängig vom Bronchusadenom. 3 Patienten waren nie operiert worden; ihr Bronchusadenom wurde als Zufallsbefund anlässlich der Autopsie entdeckt.

Ueber klinische Angaben sowie Angaben über den weiteren Verlauf verfügen wir bei 25 Patienten mit Karzinoid

und 3 Patienten mit Zylindrom. Wichtigste Hinweise für die Beurteilung der Malignität anlässlich der Operation sind die Grösse des Tumors (über 2,5 cm) sowie das Vorhandensein von Metastasen. In 3 der 25 Fälle mit Karzinoid und 1 der 3 Zylindromfälle sind Metastasen nachgewiesen worden. 4 der 25 Patienten mit Bronchuskarzinoid starben innerhalb von 4 bis 9 Jahren an einem Rezidiv. Bei 2 der 3 Patienten mit Zylindrom traten ein bzw. mehrere Rezidive auf, welche innerhalb eines Jahres nach

dem ersten chirurgischen Eingriff zum Tode führten. Beim Bronchusadenom handelt es sich somit um einen potentiell malignen Tumor, der häufig ein invasives Wachstum zeigt und zur Bildung von Fernmetastasen neigt. Der mukoepidermoide Typ dieser Tumoren ist dabei der gutartigste, während die Zylindrome die schlechteste Prognose haben. Keiner unserer 43 Karzinoidfälle wies Zeichen einer endokrinen Aktivität auf.

Introduction

Malgré sa rareté, l'adénome bronchique attire l'intérêt à plus d'un titre. La connaissance de son histologie, avec les sanctions thérapeutiques qu'elle entraîne, est primordiale au pathologue pour le diagnostic des biopsies bronchoscopiques. Ensuite, c'est une tumeur semi-maligne; il faut se souvenir que ce terme «d'adénome» recouvre un groupe de tumeurs à croissance lente, potentiellement malignes, pouvant présenter une invasion active et des métastases à distance. Enfin un faible pourcentage de ces tumeurs possèdent une activité endocrinienne.

J'ai repris sur une tranche de dix ans, toutes les tumeurs de ce type se trouvant dans le vaste matériel des Instituts d'anatomie pathologique de Zurich.

Cette étude porte sur l'incidence, la valeur et les limites des différentes classifications et enfin sur la malignité de ces tumeurs.

Matériel et méthode

Dans la collection des Instituts d'anatomie pathologique de Zurich, j'ai pu rassembler 60 cas d'adénomes bronchiques pendant la période allant de 1961 à 1971. Sur ces 60 cas primitivement retenus, il m'a fallu en éliminer 13, soit par manque de matériel, soit qu'il me fut impossible de confirmer le diagnostic avec certitude, ou encore que le diagnostic se soit révélé erroné au cours d'examen ultérieurs.

Il s'agit de matériel fixé en formaline neutre à 10 % et mis en paraffine. Les blocs étaient coupés à 6 μ d'épaisseur et traités aux colorations de routine, hématoxyline-éosine, van Gieson, ainsi qu'avec un certain nombre de colorations spéciales dont bleu d'Alcian, PAS, et avec des techniques d'imprégnation à l'argent, consistant en réactions argyrophiles et argentaffines, respectivement Bielschowski et Masson-Hamperl.

Le diagnostic est basé sur l'examen histologique après coloration à l'hématoxyline-éosine. Les autres colorations servant à une analyse plus différenciée des diverses particularités de ces tumeurs.

Treize patients sont morts pendant la période d'étude (1961-1976). Parmi eux:

1. Six ont été autopsiés à l'Institut d'anatomie pathologique de Zurich. Il s'agit de six adénomes bronchiques de type carcinoïdien. Chez trois d'entre eux la découverte d'un adénome bronchique fut une pure trouvaille d'autopsie (cas 1, 40, 41). Deux autres sont décédés de complications dans la semaine suivant l'intervention chirurgicale (cas 7, 27). Enfin le dernier présentait un syndrome de Pickwick et est décédé en insuffi-

sance cardiaque aiguë sur pneumonie, 2 ans après l'opération (cas 38).

2. Sept autres patients sont décédés pendant cette période. Il s'agit de cinq adénomes bronchiques de type carcinoïdien et de deux cylindromes.

Parmi les cinq premiers, quatre sont morts de récurrence (cas 4, 23, 26, 37). Le dernier est décédé d'infarctus du myocarde, cinq ans après l'opération (cas 46). Enfin les deux patients atteints de cylindrome sont morts de récurrences, la tumeur étant devenue inextirpable.

La nomenclature des tumeurs bronchiques semi-malignes, d'origine épithéliale, a subi, ces dernières décennies, passablement de remaniements mais se dirige actuellement vers une classification standard à peu près compréhensible. Pour éviter toute confusion, j'ai réuni les tumeurs composant ce chapitre sous le titre commun et aujourd'hui largement répandu «d'adénomes bronchiques» (UICC). Von Albertini divise les adénomes bronchiques en: 1. adénome bronchique typique (type Jackson); 2. adénome bronchique atypique métastasiant de type carcinoïde; 3. cylindrome; 4. type à cellules «en grains d'avoine» (type Galy) (1). Cette subdivision en sousgroupes 1, 2 et 4 n'ayant aucune valeur pronostic, a été abandonnée par la plupart des auteurs (4, 15, 19, 26). En 1966 Kreyberg et son groupe de l'OMS consacrent un chapitre au carcinoïde bronchique et classent dans un autre chapitre sous le titre général de tumeurs des glandes bronchiques, le cylindrome et les tumeurs muco-épidermoïdes. Citons en passant, la classification de Eck, Haupt et Rothe (4) qui divise les tumeurs semi-malignes du poumon en:

1. adénomes bronchiques de type carcinoïdien ou de type cylindromateux; 2. adénomes bronchiques kystiques mucipares; et 3. tumeurs muco-épidermoïdes (tabl. 1).

A quelques différences de nomenclature près, nous voyons que la division en: 1. carcinoïdes, 2. cylindromes, et 3. tumeurs muco-épidermoïdes est actuellement largement acceptée. C'est cette classification que j'adopterai dans ce travail.

Pour les synonymes, cf. Eck, Haupt et Rothe page 35 (4).

Il est difficile de se faire une idée exacte de la malignité de ces tumeurs. Leur croissance lente nous oblige à entreprendre une étude clinique à long terme. Pour avoir des chiffres statistiquement significatifs, il faut chercher à rassembler le plus grand nombre de cas, mais, compte tenu de la faible incidence de ces tumeurs, cela nous entraîne dans un éparpillement géographique et temporel qui rend cette étude mal aisée.

L'étude clinique entreprise s'est révélée particulièrement difficile à mener pour plusieurs raisons. Notre matériel provient de centres aussi nombreux que différents. Les patients sont pour une bonne part étrangers, de passage dans notre pays ou travailleurs temporaires, disparus sans laisser d'adresse. Enfin, vu la longue période d'étude, les patients sont passés, depuis leur opération, par les mains de nombreux médecins et l'on

Tableau 1. Les différentes classifications des adénomes bronchiques.

Von Albertini	OMS	Eck, Haupt, Rothe
Tumeurs épithéliales		
<i>A. Forme bénigne: l'adénome</i>		
<i>I. Adénome bronchique de type:</i>		
1. Adénome bronchique typique (type Jackson)		
2. Adénome bronchique atypique métastasant (type carcinoïde)	VI. Carcinoïdes bronchiques	carcinoïdien
4. Adénome bronchique à cellules «en grains d'avoine» (type Galy)		
3. Cylindrome	VII. Tumeurs des glandes bronchiques. 1. Cylindrome	cylindromateux
	2. Tumeurs muco-épidermoïdes	III. Tumeurs muco-épidermoïdes
	3. Autres	II. Adénome bronchique kystique mucipare.

saît qu'au-delà de dix ans il est alléatoire de vouloir retrouver leur trace dans les archives.

Sur les 47 cas étudiés, j'ai pu rassembler des renseignements précis, utilisables dans le cadre de cette étude sur la malignité seulement chez 28 d'entre eux.

	Nombre de cas	Renseignements utilisables
Carcinoïdes	43	chez: 25 (58 %)
Cylindromes	3	3
Tu. muco-épidermoïdes	1	0
Total	47	28 (59,5 %)

Observations et résultats

I. Incidence

Dans le matériel des Instituts d'anatomie pathologique de Zurich, les adénomes bronchiques représentent le 0,87 % de toutes les tumeurs pulmonaires. En effet sur une période de dix ans (1961-1971) j'ai recensé 5410 cas de tumeurs pulmonaires pour 47 cas d'adénomes bronchiques.

Répartition selon l'âge et le sexe (cf. tabl. 2)

L'âge moyen est de 47,7 ans, le plus jeune patient ayant 8 ans et le plus vieux 80 ans. Dans cette étude on compte 25 femmes et 22 hommes.

II. Caractéristiques de la tumeur

1. Localisation

La localisation des 47 adénomes bronchiques étudiés est reportée sur le tableau 3. 20 carcinoïdes sur 43

(46,5 %) avaient un point de départ central, partant soit d'une bronche souche, ou d'une bronche lobaire à son départ du hile. 23 carcinoïdes sur 43 (53,5 %) se répartissaient plus distalement.

Tableau 2. Distribution selon l'âge et le sexe au moment du diagnostic.

Age (années)	Femmes	Hommes	Total
< 10	0	2	2
11-20	1	0	1
21-30	4	1	5
31-40	5	3	8
41-50	4	5	9
51-60	4	5	9
61-70	5	5	10
71-80	2	1	3
> 80	0	0	0
Total	25	22	47
Age moyen	47,1	48,5	47,7

2 cylindromes sur 3 étaient localisés au niveau de la trachée, le troisième prenant son origine dans la bronche souche gauche. L'unique tumeur muco-épidermoïde se situant dans la bronche lobaire supérieure gauche.

2. Taille

La taille de ces tumeurs variait de celle d'un noyau de cerise, à un diamètre de 6 cm. Il semblerait que les adénomes situés en périphérie soient en général plus gros, ces derniers donnant vraisemblablement une symptomatologie plus tardive.

3. Aspect macroscopique

On rencontre, d'une part des formations polypeuses, soit pédiculées ou à large base qui obstruent plus ou moins la lumière de la bronche, d'autre part des

Tableau 3. Localisation.

	Carcinoïde		Cylindrome	Tumeur mucoépidermoïde	Total
	central	périphérique			
Trachée	—	—	2	—	2
Poumon droit:					19
Bronche souche	3	—	—	—	3
Lobe supérieur	—	3	—	—	3
Lobe moyen	1	5	—	—	6
Lobe inférieur	3	4	—	—	7
Poumon gauche:					26
Bronche souche	6	—	1	—	7
Lobe supérieur	4	4	—	1	12
(Lingula)	—	3	—	—	—
Lobe inférieur	3	4	—	—	7
Total	20	23	3	1	47

tumeurs se situant dans la paroi ou à l'extérieur de la bronche qui refoulent le parenchyme pulmonaire. De par sa relation avec la paroi bronchique, on distingue des adénomes endobronchiques (fig. 1), intramuraux et extrabronchiques (fig. 2). En fait il s'agit le plus souvent d'un mélange de ces trois types (tabl. 4). On voit qu'environ les deux tiers des adénomes sont soit endobronchiques, soit principalement endobronchiques. La surface libre peut être soit lisse, ou finement plissée, la couleur est gris-rouge et la consistance est plutôt molle. Il s'agit de tumeurs macroscopiquement bien délimitées et richement vascularisées, laissant voir à l'endoscopie de nombreux petits vaisseaux dilatés.



Fig. 1. Adénome bronchique endobronchique. (Cas 16: ♀ 26 ans, HZ 2272/64, Path. Inst. Zurich), 6,3 x.

Comme lésions associées nous avons rencontré: des atélectases étendues (19 cas), des bronchectasies (17 cas), des pneumonies (10 cas), un cas d'emphysème et un cas accompagné de lésions tuberculeuses.

Tableau 4. Comportement par rapport à la paroi bronchique.

Endobronchique	21
Principalement endobronchique.....	9
Endo et extra-bronchique	7
Principalement extra-bronchique	5
Extra-bronchique	5

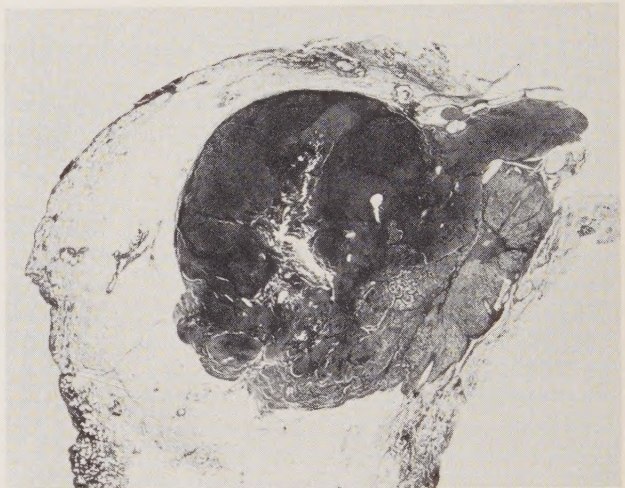


Fig. 2. Adénome bronchique principalement extrabronchique. (Cas 4: ♀ 44 ans, HZ 13598/61, Path. Inst. Zurich), 2 x.

4. Histologie

Au fort grossissement la limitation de ces tumeurs est nette. Tant dans la composition que dans l'arrangement cellulaire, il se dégage une impression de «Ruhe und Regelmässigkeit» déjà décrite par *Hamperl* (10), mais si c'est sans doute là une particularité de ces tumeurs, elle n'est pas partout présente et l'on note ça et là une croissance infiltrative. La compression du parenchyme pulmonaire alentour met en évidence la poussée expansive de la tumeur. Par contre les destructions cellulaires ou nécroses sont extrêmement rares, les mitoses encore plus.

Sur les 47 cas retenus pour cette étude il se trouve:

- a) Carcinoïdes 43 cas (91,5 %)
- b) Cylindromes 3 cas (6,4 %)
- c) Tumeurs muco-épidermoïdes 1 cas (2,1 %)

a) *Carcinoïdes*: Classiquement le parenchyme tumoral présente des arrangements cellulaires caractéristiques que l'on classe en différentes formes

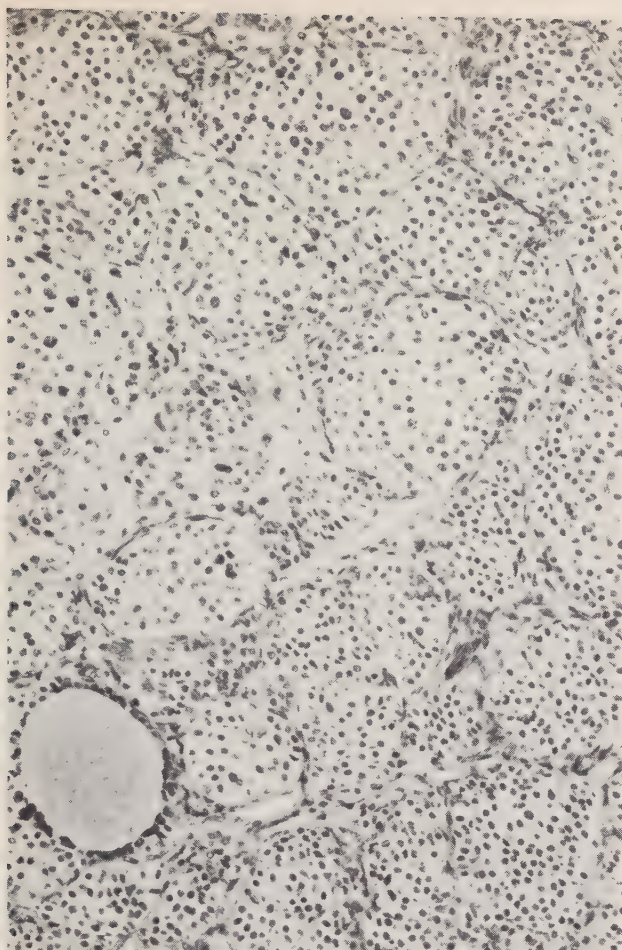


Fig. 3. Carcinoïde bronchique en mosaïque ou médullaire.
(Cas 28: ♀ 24 ans, HZ 2241/67, Path. Inst. Zurich), 160 x.



Fig. 4. Carcinoïde bronchique, forme trabéculaire.
(Cas 8: ♀ 59 ans, HZ 6192/62, Path. Inst. Zurich), 100 x.

(15): 1. en mosaïque ou médullaire (image histologique des carcinoïdes intestinaux) (fig. 3); 2. trabéculaire (travées de cellules polygonales anastomosées, pouvant se composer de deux ou plusieurs rangées de cellules) (fig. 4); 3. acineuse ou adénopapillaire (fig. 5); 4. à cellules fusiformes (cellules allongées ayant tendance à s'organiser en fuseaux) (fig. 6). A l'examen histologique de nos 43 cas de carcinoïdes, il s'est vite révélé impossible de subdiviser les tumeurs selon ces différentes formes. En effet il ne s'agissait pratiquement jamais au sein d'une même tumeur, de forme pure, mais d'un mélange, la forme trabéculaire étant proportionnellement la plus fréquemment rencontrée.

Les cellules fondamentales du carcinoïde bronchique sont de taille moyenne, avec un noyau central, régulier, arrondi ou plus rarement allongé. Le cytoplasme était le plus souvent clair et présentait par endroits de fines granulations oxyphiles. On note une disposition caractéristique «en palissade» des cellules en contact avec le stroma. Au centre il existe de légèrement plus petites cellules, polygonales, avec un contour cellulaire franc, comme dans les carcinoïdes intestinaux. On ne trouve pratiquement jamais d'hémorragies, sauf au lieu de prélèvement d'une biopsie. Une seule exception: dans un de nos cas une hémorragie profuse fut le premier symptôme de la tumeur.

Parfois il est possible de mettre en évidence, par des colorations spéciales, la production de mucopolysaccharides neutres ou acides, intra ou plus rarement encore extra-cellulaire. Dans trois de nos cas on note, par endroits, des secteurs d'aspect adénomatoïde, présentant de petits espaces dilatés contenant des masses de mucus. L'un de ces cas rappelant tout à fait la structure de l'adénome bronchique kystique mucipare (schleimbildendes cystisches Bronchusadenom) décrit par *Eck* (4).

Une des particularités du carcinoïde bronchique est la présence de granulations argentaffines intracellulaires. Cependant dans notre étude, aucune des tumeurs n'a présenté de telles inclusions. Une autre particularité est la présence d'oncocytes. Dans quatre de nos cas il a été possible de mettre en évidence de telles cellules isolées.

Enfin, le stroma peut être, soit fin et richement vascularisé comme dans la plupart de nos cas, soit dense et alors présenter des dépôts mucohyalins ou même la formation de travées osseuses. Il nous a été possible de mettre en évidence de l'os dans sept des cas étudiés. Il s'agissait de travées osseuses sans foyers cartilagineux et sans relation directe avec le cartilage bronchique. Il semble bien s'agir d'os de membrane émanant du tissu conjonctif de soutien.

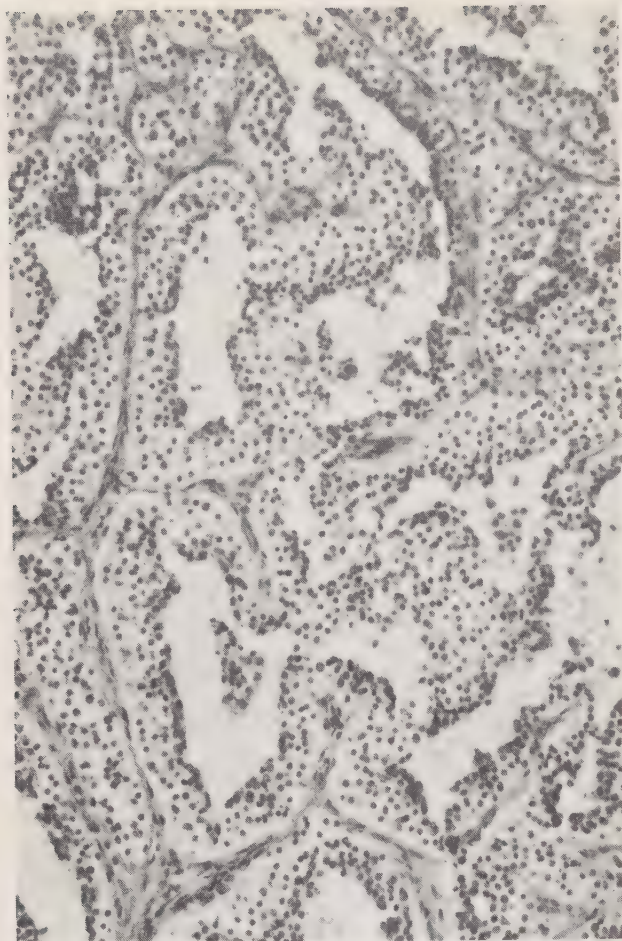


Fig. 5. Carcinoïde bronchique, forme acineuse ou adénopapillaire.
(Cas 33: ♂ 27 ans, HZ 5755/68, Path. Inst. Zurich), 160 x.

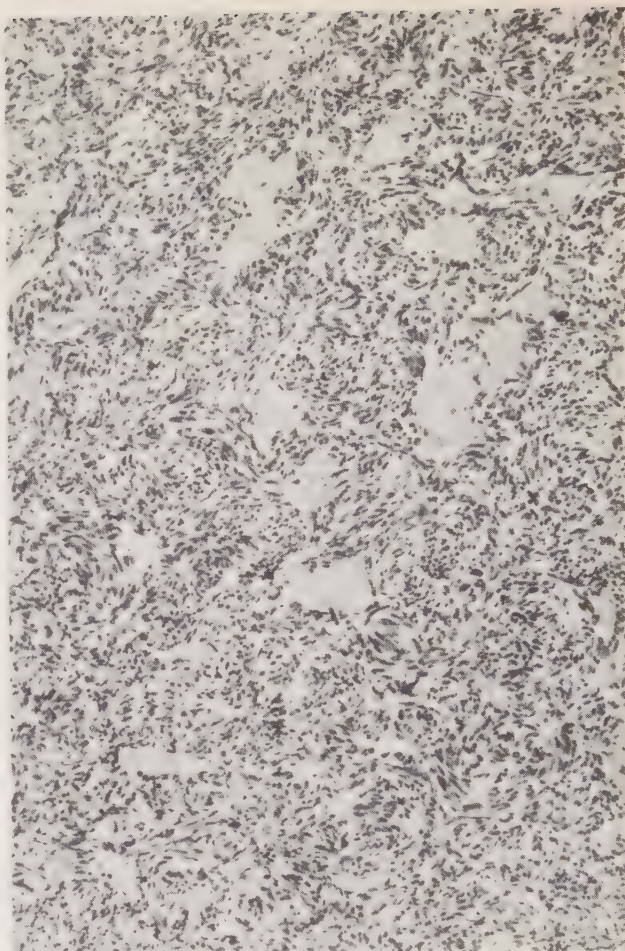


Fig. 6. Carcinoïde bronchique à cellules fusiformes.
(Cas 4: ♀ 44 ans, HZ 13598/61, Path. Inst. Zurich), 100 x.

b) Cylindrome: Son histologie est semblable à celle des tumeurs du même nom prenant naissance dans les glandes muqueuses et séreuses d'autres parties de l'organisme. La structure de la tumeur se caractérise par des groupes irréguliers de cellules, au sein desquels on reconnaît des formations cylindriques ou kystiques. Ces pseudoglandes contiennent généralement une substance basophile vacuolaire et réticulée (fig. 7).

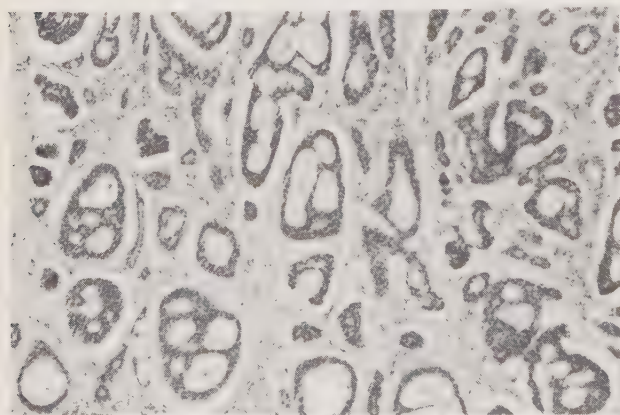


Fig. 7. Cylindrome.
(Cas 34: ♀ 17 ans, HZ 5785/68, Path. Inst. Zurich), 100 x.

La cellule parenchymateuse est de petite taille avec un cytoplasme légèrement basophile et un noyau hyperchromatique.

Le plus fréquemment (2 cas sur 3 dans notre étude), un important stroma formé de tissu conjonctif fibreux, plus ou moins hyalinisé, sépare les différents îlots parenchymateux.

Par endroits on reconnaît, en marge de ces structures typiques, des secteurs où les cellules néoplasiques prennent une forme trabéculaire ou acineuse rappelant un peu la structure du carcinoïde. Dans tous nos cas, on note la présence de mucine intra et surtout extracellulaire, tant en périphérie qu'au centre des structures tumorales.

c) Tumeurs muco-épidermoïdes: Comme leur nom l'indique, et à la différence des autres adénomes bronchiques, ces tumeurs sont formées de deux types de cellules bien distinctes, les unes sécrétrices de mucine, les autres kératinisantes. Il y a des groupes de cellules mucipares relativement grandes, présentant des formations glandulaires ou kystiques. Leur cytoplasme, aussi bien que la substance contenue dans les kystes, se colorent fortement au bleu d'Alcian. Ailleurs on peut

voir des cellules d'aspect épidermoïde, présentant quelques ponts intercellulaires et la formation de globes épidermoïdes non kératinisants (fig. 8). En dehors de ces deux grands types de cellules, on rencontre de plus petites cellules avec de petits noyaux riches en chromatine et semblables aux cellules intermédiaires rencontrées dans les tumeurs muco-épidermoïdes des glandes salivaires, enfin un dernier type de cellules, au cytoplasme abondant et clair, d'aspect hypernéphroïde.

Malgré ce pléomorphisme cellulaire, on ne rencontre pratiquement aucune mitose. A noter encore la présence de mucine en abondance tant intra qu'extracellulaire.

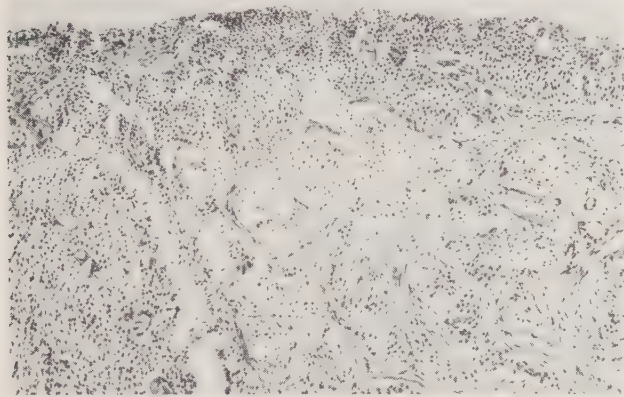


Fig. 8. Tumeur muco-épidermoïde.
(Cas 32: ♂ 9½ ans, HZ 4658/68, Path. Inst. Zurich), 100 x.

III. Evolution clinique et malignité

Vu le petit nombre de cas, les pourcentages notés entre parenthèses n'ont qu'une valeur indicative et sont là pour donner un ordre de grandeur.

1. Signes locaux de malignité au moment de l'intervention chirurgicale et leur valeur pronostic

a) *Carcinoïdes* (25 cas): Les résultats sont réunis sur le tableau 5. On remarque que 8 cas sur 25 (32 %), présentent une croissance localement infiltrative. Les ganglions lymphatiques régionaux n'ont été examinés que dans 20 cas sur 25. Sur ces 20 cas on note 2 cas de métastatisation au moment de l'intervention chirurgicale (10 %). J'ai subdivisé les carcinoïdes en deux grands groupes, comme le préconisent Hajdu et coll. (8). Ces auteurs montrent une différence tout à fait significative du point de vue pronostic entre ces deux groupes: 1. Faiblement expansif. 2. Fortement expansif (ces derniers ayant par définition un diamètre de plus de 2,5 cm). On remarque que 12 cas sur 15 (80 %) des adénomes ne présentant aucun signe de malignité se classent parmi les faiblement expansifs. Alors que 6 cas sur 8 (75 %) avec croissance localement invasive se trouvent parmi les fortement expansifs. Tous les cas de métastases se trouvent également dans le second groupe.

En ce qui concerne l'évolution ultérieure de ces cas: 3 patients sur les 11 présentant un carcinoïde fortement expansif sont morts des suites de récurrence, contre 1 sur 14 dans le groupe des faiblement expansifs. Enfin les 2 patients présentant des métastases au moment de l'intervention chirurgicale sont décédés entre 5 et 9 ans après des suites de récurrence.

b) *Cylindrome* (3 cas): Sur ces trois cas, l'un présentait une croissance infiltrative locale très nette et un deuxième une métastase au niveau des ganglions lymphatiques régionaux.

Tableau 5. Carcinoïdes bronchiques. Signes locaux de malignité au moment de l'intervention chirurgicale et leur valeur pronostic.

Critères anatomo-path. de malignité	Faiblement expansif	Fortement expansif	Vit sans récurrence	Evolution clinique		Décédé cause X	Décédé suite de récurrence
				Vit avec récurrence			
Aucun signe de malignité	12	3	8	1		4	2
Localement invasif	2	6	5	—		3	—
Métastases	—	2	—	—		—	2
Ganglions lymph. rég. non examinés	4	1	—	—		—	—
	Faiblement expansif		8	1		4	1
	Fortement expansif		5	—		3	3
	Total		13	1		7	4

2. Mortalité opératoire

C'est-à-dire décès dans la semaine suivant l'intervention chirurgicale, des suites directes ou de complications dues à l'opération: 2 patients sur 44 (47 moins 3 cas non opérés, découverte fortuite à l'autopsie), soit 4,5 %.

3. Adénomes métastasants

Sous cette rubrique j'ai réuni tous les cas ayant présenté des métastases, découvertes soit au moment de l'intervention chirurgicale ou, plus tard, constatées sur la base de biopsies, de pièces opératoires ou à l'autopsie.

a) *Carcinoïdes*: 3 cas sur 25 soit environ 12 % de métastatisation globale. Cas 4: atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, parahilaires et ceux de la crosse aortique. Cas 26: atteinte des ganglions lymphatiques de la crosse aortique. Cas 37: métastases généralisées, en particulier métastase cérébrale.

b) *Cylindrome*: 1 cas sur 3. Cas 18: atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

4. Mortalité à la suite de récurrence

a) *Carcinoïdes*: (tabl. 6) 4 cas sur 25 (16 %) sont décédés de récurrences, de 4 à 9 ans après chirurgie.

Si l'on recherche à postériori des critères de malignité anatomopathologiques pour ces quatre cas, on constate que la notion d'invasion locale est le plus mauvais. Tous les patients ayant présenté des métastases lors de la première opération sont décédés de récurrence. Enfin la grosseur de la tumeur a une valeur pronostic certaine.

b) *Cylindrome* (tabl. 7): 2 patients sur 3 ont présenté une ou plusieurs récurrences conduisant à une issue fatale, la tumeur étant devenue inextirpable.

IV. Activité endocrinienne paranéoplasique

Parmi les 47 cas étudiés, aucun n'a présenté une telle symptomatologie.

Discussion

Dans notre matériel, les adénomes bronchiques représentent le 0,87 % de toutes les tumeurs primaires du poumon. Cette valeur correspond à peu près au 1 à 2 % proposé par certains auteurs (18, 30), mais est nettement inférieur au 9 à 10 % et 3 à 10 % proposé par d'autres (17, 26).

Comparativement au carcinome bronchique, l'adénome bronchique se rencontre dans une classe d'âge plus jeune, l'âge moyen étant de 47,7 ans, ce qui correspond aux données de la littérature (1, 17, 18, 26, 30). La répartition selon le sexe est sensiblement égale: 25 femmes pour 22 hommes et corrobore ce qui a été écrit par la majorité des auteurs (1, 17, 18, 26) mais contraste d'avec le carcinome bronchique où l'on trouve une nette prédominance chez les hommes.

En ce qui concerne la localisation de ces tumeurs, on remarque que 2 cylindromes sur 3 se situent dans la trachée, ce qui n'était le cas pour aucun des 43 carcinoïdes. Il est difficile d'expliquer pourquoi le carcinoïde ne se rencontre qu'exceptionnellement dans la trachée. Probablement que les cellules claires à ce

Tableau 6. Carcinoïdes bronchiques. Mortalité à la suite de récurrence.

Cas No	Récurrences x années après chirurgie	Décès x années après chirurgie	Signes anatomo-pathologiques de malignité lors de la 1re opération		
			Localement invasif	Fortement expansif	Métastases
4	4	5	+	+	+
23	4+9	9	—	—	—
26	4+8	9	—	+	+
37	5	5	—	+	—

Tableau 7. Cylindromes. Mortalité et récurrences.

Cas No	Récurrences x années après chirurgie	Décès x années après chirurgie	Signes anatomo-pathologiques de malignité lors de la 1re opération		
			Localement invasif	Inextirpable	Métastases
18	1	1	+	+	+
34	nombreuses	1	—	+	—
35	18	—	—	—	—

niveau sont différentes de celles qui donnent naissance aux carcinoïdes (18).

Nous avons vu que les adénomes bronchiques se divisaient selon des critères histologiques, en trois grands groupes et peut-être un quatrième, composé de quelques formes atypiques. Cette classification se justifie car il s'agit de tumeurs d'origine et de morphologie diverses (5, 7, 9), présentant une croissance et une malignité différentes (15).

Dans cette étude, j'ai trouvé que les carcinoïdes représentaient le 91,5 % des adénomes bronchiques, les cylindromes le 6,4 % et les tumeurs muco-épidermoïdes le 2,1 %, ce qui correspond aux proportions trouvées par la majorité des auteurs, soit approximativement 87 % de carcinoïdes, 9 % de cylindromes et 4 % de tumeurs muco-épidermoïdes (18, 26, 30).

Les 47 cas retenus ont pu être classés sans difficultés ou hésitations dans l'une de ces trois catégories. Dans aucun de ces cas je n'ai rencontré de catégorie hybride où l'histologie de la tumeur se rapproche par endroits plus particulièrement du carcinoïde et ailleurs du cylindre, comme cela a été décrit parfois.

On a expliqué l'apparition d'oncocytes dans les carcinoïdes bronchiques comme une dédifférentiation des cellules épithéliales qui perdraient alors leur spécificité organique (4). Certains auteurs vont même jusqu'à définir un type particulier de tumeur sous le nom «oncocytome» (17). Il semble actuellement bien établi que la présence dans une même tumeur de cellules carcinoïdes et d'oncocytes reflète un état fonctionnel ou métabolique de l'activité cellulaire et qu'en fait l'oncocytome soit une variante morphologique du carcinoïde bronchique (3).

J'ai observé des travées osseuses dans 7 des 43 carcinoïdes étudiés. Il n'y avait pas de formation d'os dans aucun des 3 cylindromes ou dans l'unique tumeur muco-épidermoïde. Les dépôts osseux étaient séparés des cartilages bronchiques et semblaient prendre naissance dans le stroma conjonctif. Il pourrait exister une sorte d'induction du tissu tumoral sur le stroma, conduisant à la formation d'os. Mais jusqu'à présent aucune explication satisfaisante n'a été donnée (11).

Dans son travail de pionnier *Hamperl* en 1939, s'attache déjà à la question de la malignité des adénomes bronchiques. Bien qu'il n'était pas encore question à cette époque de métastatisation, il signale déjà une croissance infiltrative manifeste de la paroi bronchique (10). Puis comme l'on rencontrait de plus en plus souvent des adénomes bronchiques métastasants, plusieurs auteurs remirent en question leur nature bénigne. Depuis l'on a cessé de discuter de la malignité de ces tumeurs, classées sous le terme ambigu de tumeurs «semi-malignes». Comme nous l'avons vu plus haut il faut distinguer: 1. les signes locaux de malignité au moment de l'intervention chirurgicale; 2. la mortalité opératoire; 3. la métastatisation globale; 4. la mortalité à la suite de récidives.

1. Les signes locaux de malignité au moment de l'intervention chirurgicale: Malgré les récentes découvertes dans le domaine biochimique, histochimique et ultra-structurel, il semble actuellement bien établi qu'il est impossible de classer ces tumeurs histologiquement, en bénignes ou malignes (8). Par contre de nombreux auteurs ont noté que la métastatisation est en relation avec la grosseur de la tumeur, raison pour laquelle, *Hajdu* et coll. proposèrent de diviser les carcinoïdes en faiblement et fortement expansifs, les tumeurs de plus de 2,5 cm faisant partie de cette deuxième catégorie. Dans leur étude portant sur 204 cas de carcinoïdes, dont 41 au niveau des bronches, parmi lesquels 28 fortement expansifs, ils notent 21 tumeurs métastasantes, toutes faisant partie du deuxième groupe (8). Dans notre étude 2 carcinoïdes sur 11 présentaient des métastases dans le groupe fortement expansif, contre 0 dans le groupe faiblement expansif. 3 de nos patients sur 11 présentant un carcinoïde fortement expansif sont morts des suites de récurrence, contre 1 sur 14 dans le groupe faiblement expansif. Enfin les 2 patients présentant des métastases au moment de l'intervention chirurgicale sont morts entre 5 et 9 ans après l'opération des suites de récidives (tabl. 7).

De ce qui précède, on peut retenir comme critères, non pas absolus mais indicatifs de malignité, la notion histologique de carcinoïde fortement expansif et la présence de métastases, comme les indices les plus fiables de malignité lors de l'opération. Il en découle qu'un examen histologique des ganglions lymphatiques régionaux devrait avoir lieu dans tous les cas où cela est possible.

2. La mortalité opératoire: Dans notre étude elle était de 4,5 %, ce qui est légèrement inférieur aux données de la littérature: 5 % sur 226 cas (18, 30).

3. La métastatisation globale: Parmi nos cas de carcinoïdes bronchiques on compte 12 % de métastatisation globale. Dans une revue de la littérature portant sur 162 cas traités chirurgicalement, on note 23 cas, soit 14 % de métastases (18, 30). Les métastases se localisent le plus fréquemment au niveau des ganglions lymphatiques régionaux, mais on les rencontre également à distance, les sièges d'élection étant le foie et les os. Dans environ 10 % des cas avec métastases, on trouve des métastases à distance sans métastases régionales (8).

En ce qui concerne le cylindre, 1 cas sur 3 présentait une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

Il existe plusieurs causes d'erreur dans le recensement des métastases. Nous ne possédons pas de contrôle histologique des ganglions lymphatiques régionaux pour tous les adénomes bronchiques faisant partie de cette étude. Par ailleurs, les métastases à distance sont extrêmement difficiles à mettre en évidence cliniquement, aussi longtemps qu'elles ne présentent aucune activité endocrinienne paranéoplasique.

4. La mortalité à la suite de récurrence: Dans notre étude, 4 patients sur 25 (16 %) atteints de carcinoïde, ont présenté des récurrences fatales, allant de 4 à 9 ans après chirurgie. Le taux de survie à 5 ans étant de 92 % et à 10 ans de 84 %.

Toujours dans la même revue de la littérature portant sur 162 cas de carcinoïdes bronchiques traités chirurgicalement, 12 cas soit 7,4 %, sont morts de récurrence, de 4 mois à 17 ans après chirurgie (18, 30).

En ce qui concerne le cylindrome, 2 patients sur 3 ont présenté une ou plusieurs récurrences conduisant à une issue fatale dans l'année suivant la chirurgie. Toujours dans la même revue de la littérature, 12 cas sur 30, soit 40 %, furent considérés comme inopérables, à cause de métastases disséminées ou encore d'une invasion importante de la carina. Dans 6 autres cas, seule une opération palliative put être entreprise pour les mêmes raisons. Enfin, dans les 12 derniers cas, il fut procédé à une résection curative. Sur ces 12 patients, 6 décédèrent de récurrences, entre 7 et 18 mois après l'opération (18, 30).

Pour les tumeurs muco-épidermoïdes, une revue de la littérature portant sur 10 cas, révèle que les 10 patients opérés sont tous en vie. Les auteurs ne notent qu'un cas de récurrence, 10 ans après exérèse (18, 30).

Il faut donc se rappeler que ce terme d'adénome bronchique recouvrant apparemment une notion de bénignité, se rapporte à un groupe des tumeurs à potentiel malin pouvant présenter une invasion active et des métastases à distance. Dans cette échelle de malignité, la tumeur muco-épidermoïde paraît être de loin la plus bénigne et le cylindrome a statistiquement le plus mauvais pronostic.

Il semble que les carcinoïdes bronchiques prennent leur origine dans des cellules de type endocrinien, se trouvant normalement dans cette région de l'organisme. En effet, on rencontre de telles cellules au sein de l'épithélium des bronchioles (7). Grâce au microscope électronique et à des méthodes histochimiques tendant à mettre en évidence les granules sécrétoires, on a observé dans les carcinoïdes bronchiques, différents types de cellules endocrines dont certaines sont pratiquement semblables aux cellules entérochromaffines (EC) du tube digestif (9). Certains auteurs prétendent que les cellules argentaffines rencontrées dans ces tumeurs ne sont autres que des mastocytes et non des cellules tumorales (6). D'autres, bien qu'ils rencontrent également des mastocytes, observent dans tous leurs cas un nombre plus élevé de cellules argentaffines à granulation polymorphe de type endocrinien, semblables aux cellules entérochromaffines (9).

Parmi nos 43 cas de carcinoïdes bronchiques, aucun n'a présenté d'activité endocrinienne paranéoplasique. L'absence de syndrome carcinoïdien parmi nos cas confirme sa rareté dans le carcinoïde bronchique par opposition au carcinoïde intestinal. Sur les 66 cas de carcinoïdes bronchiques avec syndrome carcinoïdien décrits dans la littérature (12, 13, 16, 20, 23, 24) on

dénombre 61 cas avec métastases, le plus souvent hépatiques (57 cas). Le fait que presque tous les carcinoïdes bronchiques accompagnés de syndrome carcinoïdien présentent des métastases laisse à penser qu'il existe au niveau du poumon un processus bloquant l'activité de la sérotonine et des autres amines vasotensives responsables de ce syndrome, et que seules les métastases soient endocrinologiquement actives (29).

La découverte de l'existence de groupes cellulaires présentant des caractéristiques cytochimiques et ultrastructurelles définies, et dont la fonction principale est la production d'amines ou de polypeptides, conduisit *Pearse* à définir le concept de «cellules APUD» (Amine and Precursor Uptake and Decarboxylation) (22). Il range sous le nom commun d'apudome toutes les tumeurs issues de la série APUD, et, parmi elles, l'adénome bronchique, originaire des cellules P du poumon. A la lumière de cette théorie on explique mieux l'association connue de l'adénome bronchique avec d'autres troubles endocriniens que le syndrome carcinoïdien. La trouvaille d'un adénome bronchique, dans le cadre d'une adénomatoses pluriglandulaire, va bien avec ce concept de tumeurs endocrines plurifocales et suggère que les différentes cellules souches répondent à un stimulus commun, encore inconnu (31). Par ailleurs, il semble que les carcinoïdes bronchiques, au même titre que les autres apudomes, sont capables de sécréter, à part la sérotonine et autres amines vasotensives, des polypeptides, tels l'ACTH, la calcitonine, la gastrine, l'insuline et le glucagon (22). Dans ces deux cas, on peut assister à toutes sortes de désordres endocriniens associés, tels le syndrome de Cushing (14, 27, 28), le syndrome de Zollinger Ellison (31), et autres (hyperinsulinisme, hyperparathyroïdisme, acromégalie). Le pronostic de ces adénomes bronchiques hormonellement actifs est nettement moins favorable.

Bibliographie

1. *Albertini A. von*: Histologische Geschulstdiagnostik. G. Thieme, Stuttgart. 1974.
2. *Bensch K. G., Gordon G. B., Miller L. R.*: Electron microscopic and biochemical studies on the bronchial carcinoid tumor. *Cancer* 18, 592-600, 1965.
3. *Black W. C.*: Pulmonary oncocyoma. *Cancer* 23, 1347-1357, 1969.
4. *Eck H., Haupt R., Rothe G.*: Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (*Lubarsch O., Henke F., Rössle R., Uehlinger E.*). III/4, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.
5. *Feyrter F.*: Ueber das Bronchuscarcinoid. *Virchows Arch. path. Anat.* 332, 25-43, 1959.

6. Gloor E., Campiche M., Baumann R. P.: Mastocytes, auto-fluorescent and silver reducing elements in bronchial carcinoid. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 357, 19–28, 1972.
7. Gmelich J. T., Bensch K. G., Liebow A. A.: Cells of Kultschitzky type in bronchioles and their relation to the origin of peripheral carcinoid tumor. Lab. Invest. 17, 88–98, 1967.
8. Hajdu S. I., Winawer S. J., Myers W. P., Laird: Carcinoid tumors. A study of 204 cases. Am. J. Clin. Path. 61, 521–527, 1974.
9. Hage E.: Histochemistry and fine structure of bronchial carcinoid tumors. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 361, 121–128, 1973.
10. Hamperl H.: Ueber gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinome). Virchows Arch. Path. Anat. 300, 46–48, 1937.
11. Hanski W., Nipkow P., Müllly K.: Zur Klinik und Pathologie der ossifizierenden Bronchialadenome. Schweiz. med. Wschr. 99, 1077–1081, 1968.
12. Hüsselmann H., Wendt K. H.: Metastasierendes Bronchusadenom von Karzinoidtyp mit atypischem Karzinoidsyndrom. Münch. med. Wschr. 103, 663–668, 1961.
13. Jatlow P., Rice J.: Bronchial adenoma with hyperserotoninémie, biventricular valvular lesions, and osteoblastic metastases. Am. J. Clin. Path. 42, 285–293, 1964.
14. Jones J. E., Shane S. R., Gilbert E., Flink E. B.: Cushing's syndrome induced by the ectopic production of ACTH by a bronchial carcinoid. J. Clin. Endocr. 29, 1–5, 1969.
15. Kreyberg L., Liebow A. A., Uehlinger E. A.: Types histologiques des tumeurs du poumon, classification histologique internationale des tumeurs OMS, Genève, 1967.
16. Lembeck F., Leicht E., Möbius G., Zuber O.: Metastasierendes Bronchialkarzinoid mit Karzinoidsyndrom. Dtsch. med. Wschr. 88, 2006–2009, 1963.
17. Liebow A. A.: Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of tumor pathology. Sect. 5, Fasc. 17. AFIP. Washington D. C. 1952.
18. Markel S. F., Abell M. R., Haight C., French A. J.: Neoplasms of bronchus commonly designated as adenomas. Cancer 17, 590–608, 1964.
19. Masson P.: Tumeurs humaines. Histologie diagnostics et techniques. Maloine, Paris 1968.
20. Melmon K. L., Sjoerdsma A., Mason D. T.: Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with bronchial carcinoid tumors. Am. J. Med. 39, 568–579, 1965.
21. Patchefski A. S., Gordon G., Harrer W. V., Hoch W. S.: Carcinoid tumor of the pancreas. Ultrastructural observations of a lymph node metastasis and comparison with bronchial carcinoid. Cancer 33, 1349–1354, 1974.
22. Pearse A. G. E.: The APUD cell concept and its implications in pathology. Pathol. Ann. 9, 27–40, 1974.
23. Ricci C., Patrassi N., Massa R., Mineo C., Benedetti-Valentini P.: Carcinoid syndrom in bronchial adenoma. Am. J. Surg. 126, 671–677, 1973.
24. Sandler M., Scheuer P. J., Watt P. J.: 5-hydroxytryptophan-secreting bronchial carcinoid tumour. Lancet 11, 1067–1069, 1961.
25. Soga J., Tazawa K.: Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. Cancer 28, 990–998, 1971.
26. Spencer H.: Pathology of the lung. 2nd edition. Pergamon, Oxford, London, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig 1968.
27. Steel K., Baerg R. D., Adams D. O.: Cushing's syndrome in association with a carcinoid tumor of the lung. J. Clin. Endocr. 27, 1285–1289, 1967.
28. Strott C. A., Nugent C. A., Tyler F. H.: Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas. Am. J. Med. 44, 97–103, 1968.
29. Warner R. R. P., Kirschner P. A., Warner G. M.: Serotonin production by bronchial adenomas without the carcinoid syndrom. JAMA 178, 1175–1179, 1961.
30. Wilkins E. W., Darling R. C., Soutter L., Sniffen R. C.: A continuing clinical survey of adenomas of trachea and bronchus in a general hospital. J. Thor. Card. surg. 46, 279–291, 1963.
31. Williams E. D., Celestin L. R.: The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis. Thorax 17, 120–126, 1962.

Adresse de l'auteur: Dr J. Stalé, Institut für Pathologie der Universität Zürich, Kantonsspital, 8091 Zurich.

